

ORAL MEDICINE IN WHICH BITTER TASTE AND THE LIKE ARE MASKED

Publication number: JP11228450
Publication date: 1999-08-24
Inventor: UKAI KOJI; HARADA TSUTOMU; SUZUKI YASUYUKI
Applicant: EISAI CO LTD
Classification:
- international: **A61K47/36; A61K9/08; A61K47/36; A61K9/08; (IPC1-7): A61K47/36; A61K9/08**
- European:
Application number: JP19980080687 19980327
Priority number(s): JP19980080687 19980327; JP19970078568 19970328; JP19970343265 19971212

[Report a data error here](#)

Abstract of JP11228450

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition in which a unpleasant taste of the basic medicine having the unpleasant taste is masked by adding an anionic polymer. **SOLUTION:** This oral medicine composition whose unpleasant taste is masked comprises (A) a basic medicine for example, donepezil hydrochloride [chemical name: 1-benzyl-4-(5,6-dimethoxyindanon-2-yl) methylpiperidine hydrochloride] having an unpleasant taste such as a bitter taste or an irritating taste among orally administered medicines such as antibiotics, antidemential medicines, antiplatelet medicines, antidepressant medicines, cerebral ameliorators and antiallergic medicines and (B) an anionic polymer (preferably an acidic polysaccharide such as carrageenan, chondroitin sulfate, dextran sulfate, alginic acid, gellant gum or xanthan gum). The component B is usually used in an amount of 0.1-20 pts.wt., preferably 0.5-10 pts.wt., per pt.wt. of the component A.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-228450

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月24日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

A 6 1 K 47/36
9/08

A 6 1 K 47/36
9/08

L
E

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-80687

(22) 出願日 平成10年(1998) 3月27日

(31) 優先権主張番号 特願平9-78568

(32) 優先日 平 9 (1997) 3月28日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願平9-343265

(32) 優先日 平 9 (1997) 12月12日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号

(72) 発明者 齋藤 宏治

岐阜市葦田南 3-3-1 STEP 井上
203号

(72) 発明者 原田 努

名古屋市西区大野木 1-161 エクセラ大
野木302

(72) 発明者 鈴木 康之

岐阜県羽島郡川島町竹早町 1 エーザイ株
式会社内

(54) 【発明の名称】 苦味等を隠蔽した経口薬剤

(57) 【要約】

【目的】薬物の不快な味を隠蔽した経口剤を提供する。

【構成】不快な味を有する塩基性薬物及びアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物。アニオン性高分子物質としては、カラギーナン、コンドロイチン硫酸等が挙げられる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】不快な味を有する塩基性薬物及びアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物。

【請求項2】アニオン性高分子物質がカラギーナン、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸、アルギン酸、ジェランガム及びキサンタンガム並びにその塩である請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物。

【請求項3】不快な味を有する塩基性薬物が、抗生物質、抗痙攣薬、抗血小板薬、抗うつ薬、脳循環代謝改善薬又は抗アレルギー薬である請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物。

【請求項4】不快な味を有する塩基性薬物が、塩酸ドネベジルである請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物。

【請求項5】不快な味を有する塩基性薬物が、(RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7{(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド}-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩である請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物。

【請求項6】不快な味を有する塩基性薬物1重量部に対し、アニオン性高分子物質0.1から20重量部を含有する請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物。

【請求項7】経口剤が顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤、シロップ剤又はゼリー剤である請求項1から6いずれか1項記載の経口薬剤組成物。

【請求項8】不快な味を有する塩基性薬物にアニオン性高分子物質を配合することを特徴とする不快な味を隠蔽する方法。

【請求項9】不快な味を有する塩基性薬物とアニオン性高分子物質を含有する薬剤組成物において、不快な味を隠蔽する物質がアニオン性高分子物質である不快な味の隠蔽剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【産業上の利用分野】本発明は、不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物に関する。

【0002】

【発明の背景及び従来技術】不快な味を有する薬物のマスキングには多くの技術が開発されている。例えば、顆粒剤を水溶性の皮膜によりコーティングする方法（特開平4-282312号公報）、融点40℃～100℃のワックス類を溶融しその中に不快な風味を呈する薬物を分散後固化させて散剤等を得る方法（特開平7-267850号）等が知られている。一方、液剤の場合は、服用感を高めるためにシロップ等の経口服液剤とすることが知られており、小児、老人等に適した剤形として広く使用されている。シロップ剤は、甘味を有する剤形である

が、溶解する薬物が不快な味を有していると、単に甘味だけでは隠蔽できず服用し難く、コンプライアンスも低下する。さらに、特開平4-346937号公報には、苦味低減の方法として苦味のある物質に寒天、ゼラチン又はペーカラギーナンから選ばれるゲル化剤と味付け剤を添加し、味付けゼリー状にすることを特徴とする苦味低減方法が開示されている。この方法は、ゼリー状にすることにより舌への苦味物質の接触を減じるものであり、一部溶解する苦味物質は味付け剤により苦味をマスキングするものである。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】不快な味を有する薬物のマスキングを目的として前述のような多くの技術が検討されているが、製造工程が複雑であったり、効果が不十分であったり、品質上の問題があったりして、いまだ満足できるものはなく、更なる技術が求められている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、不快な味を有する塩基性薬物及びアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物である。また、本発明は、不快な味を有する塩基性薬物にアニオン性高分子物質を配合することを特徴とする不快な味を隠蔽する方法である。更に、本発明は、不快な味を有する塩基性薬物とアニオン性高分子物質を含有する薬剤組成物において、不快な味を隠蔽する物質がアニオン性高分子物質である不快な味の隠蔽剤である。

【0005】本発明において塩基性薬物とは、遊離体が塩基性を示すという意味であり、塩を形成した場合には必ずしも塩基性ではない。本発明における、不快な味を有する塩基性薬物は特に限定されず抗生物質、抗痙攣薬、抗血小板薬、抗うつ薬、脳循環代謝改善薬又は抗アレルギー薬等の経口的に服用される薬物のうち苦味、刺激等の不快な味を有する塩基性薬物であれば使用でき、具体的には例えば、塩酸チクロピジン、塩酸マプロチリン、酒石酸イフェンプロジル、塩化ベルベリン、ジギトキシン、スルピリン、塩酸アゼラスチン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸インデロキサジン、塩酸アミノグアニジン、塩酸ドネベジル、(RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7{(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド}-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩、塩酸セフカペンなどを挙げることができる。中でも、塩酸ドネベジル、(RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7{(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド}-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-

1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩の場合に特に優れた効果を奏する。塩酸ドネベジルは化学名(1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシインダノン-2-イル)メチルピペリジン塩酸塩であり、軽度から中等度のアルツハイマー治療剤であるが、その水溶液は激しい苦味、口腔内のしびれを有している。また、(RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7-{(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ハイドロキシイミノアセトアミド}-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩は経口投与でも有効な抗生物質であるが、強い苦味を有している。

【0006】本発明における、アニオン性高分子物質とは特に限定されないが、酸性多糖類が好ましく、具体的には、カラギーナン、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸、アルギン酸、ジェランガム及びキサンタンガム並びにその塩を挙げることができる。カラギーナンには、 κ 、 λ 等の種類が知られておりいずれも使用できるが、特に、液剤又はゼリー剤の場合は κ -カラギーナン、 λ -カラギーナンが好ましく、またデキストラン硫酸も好ましい。固形剤の場合は、特に κ -カラギーナン、コンドロイチン硫酸ナトリウム及びアルギン酸ナトリウムが好ましい。カラギーナン等は市販のものを使用することができ、FMCコーポレーション(FMC Corporation:USA)、システムズ バイオインダストリー社(Systems Bio Industries Co.,Ltd)等から入手できる。

【0007】本発明における経口薬剤組成物の剤形は、固形剤、液剤又はゼリー剤として経口的に服用される剤形を意味し、固形剤の具体的な例として顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、丸剤等を挙げることができ、液剤の具体例としてはシロップ剤、エリキシル剤、乳剤、懸濁剤等を挙げることができるが、特に、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、ゼリー剤の場合が好ましい。これらの剤形は、ゼリー剤を除いて日本薬局方に記載されている。

【0008】本発明に係る経口薬剤組成物の投与方法は特に限定されず、薬物の性質により、食前、食後又は食間に1日1から数回経口的に投与することができる。

【0009】固形薬剤中の薬物量は薬物の性質によって異なり一概に言えないが、一般に1回の服用で0.1mg~1000mgである。不快な味を隠蔽した経口液剤中の薬物の濃度は、一般に0.1から500mg/mlであり、好ましくは0.5から100mg/mlである。薬物が塩酸ドネベジルである場合は、その濃度は0.5~5mg/mlが好ましい。本発明における、塩基性薬物とアニオン性高分子物質の割合は、一般に、塩基性薬物1重量部に対し、アニオン性高分子物質

0.1から20重量部であり、このましくは、0.5から10重量部である。本発明に係る経口薬剤組成物が固形剤の場合は、薬物とアニオン性高分子物質を均一に混合することにより不快な味の隠蔽効果が得られる。また薬物と賦形剤等を混合し、別にアニオン性高分子を水等の溶媒に溶解し、必要に応じて他の結合剤と混合して、徐々に添加して造粒することによっても不快な味の隠蔽効果が得られる。薬物の種類によっては、造粒することにより不快な味の隠蔽効果が増大するものもある。いずれにしても、本発明においてアニオン性高分子物質は塩基性薬物の苦味等の不快な味を隠蔽する物質として働いている。

【0010】本発明に係る不快な味を隠蔽した経口薬剤組成物の製造方法は特に限定されず一般に用いられる方法によることができる。例えば、顆粒剤の場合は、薬物、 κ -カラギーナンにさらに乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース等の賦形剤、カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤等を混合し、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤を溶解した溶液を添加しながら、通常用いられる造粒装置を用いて製造できる。また、経口液剤の製造方法は、特に限定されず、例えば塩基性薬物及びアニオン性高分子物質を水に溶解して製造することができる。さらに、ショ糖、キシリトール、マンニトール、グルコース、アスパルテーム、サッカリン等の甘味剤、バニラエッセンス、アップルフレーバー等の矯味剤等を加えることもできる。

【0011】

【発明の効果】本発明に係る経口薬剤組成物は、薬剤特有の苦味、しびれ、収斂性等の不快な味が隠蔽されているため、非常に服用しやすく患者のコンプライアンスが向上する。特に、幼児、高齢者に対しては有用である。本発明に係る経口剤が、不快な味を隠蔽するメカニズムは次のように考えられる。即ち、不快な味を有する塩基性薬物が、酸性多糖類と相互作用を起こし、唾液中に溶解した場合又は溶液中の遊離体が減少することにより、舌の苦味レセプターへの結合率を減少させるとともに、しびれの発現も低減させるものと考えられる。

【0012】試験例1 2mg/mlの塩酸ドネベジル水溶液を調製し、その5mlに κ -カラギーナン、コンドロイチン硫酸又はデキストラン硫酸を50mg溶解後、2名の被験者(表中A、Bで示す)が全量を口に含み、苦味としびれの程度を5段階で評価した。結果を表1に示した。表1より明らかなように、 κ -カラギーナン等の添加によって塩酸ドネベジルの苦味は顕著に抑制された。

【0013】

【表1】

表1 評価基準

苦味	何も感じない	何か感じる	少し苦い	苦い	とても苦い
痺れ	何も感じない	何か感じる	少し痺れる	痺れる	とても痺れる
	—	±	+	++	+++

結果

試料／被験者	A		B	
	苦味	痺れ	苦味	痺れ
塩酸ドネベジル	+++	+++	+++	+++
塩酸ドネベジル+κ-カラギーナン	+	±	+	+
塩酸ドネベジル+コンドロイチン硫酸	++	++	+++	++
塩酸ドネベジル+デキストラン硫酸	+	±	+	+

【0014】試験例2 塩酸クロロピジン(20mg/ml)、塩酸マプロチリン(5mg/ml)及び酒石酸イフェンプロジル(4mg/ml)を用い、カラギーナンの苦味としびれの隠蔽効果を調べた。試験方法、評価基準は試験例1に準じた。

結果を表2に示した。

【0015】

【表2】

表2

試料／被験者	A		B	
	苦味	痺れ	苦味	痺れ
塩酸クロロピジン	+++	+++	+++	+++
塩酸クロロピジン+ κ-カラギーナン(1mg/ml)+ λ-カラギーナン(1mg/ml)	±	++	±	++
塩酸クロロピジン+ κ-カラギーナン(2mg/ml)	—	+	—	±
塩酸マプロチリン	++	+	+	+
塩酸マプロチリン+ κ-カラギーナン(2mg/ml)	—	—	—	—
酒石酸イフェンプロジル	+	—	++	—
酒石酸イフェンプロジル+ κ-カラギーナン(2mg/ml)	±	—	—	—

【0016】表2より明らかなように、カラギーナンの添加により各薬物の苦味、しびれが顕著に抑制された。特に、塩酸クロロピジンの味は極めて苦くかつ刺激性であるが、カラギーナンの添加により顕著に抑制されたことは本発明の効果が極めて優れていることを示すものである。

【0017】試験例3 (RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル-(+)-(6R,7R)-7-{(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド}-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩(表3中において化合物Aと表示)にアルギン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、κ-カラギーナン、λ-カラギーナン、マンニトール、コ

ーンスターチ、コポリビドン等を表2に示す量で配合し、実施例3に準じた方法により顆粒剤を製造した。試験は、被験者3名が各被験顆粒0.5gを口に含んで行い、次に示す7段階の評価基準により判定した。

+4：強烈に苦く服用できない、+3：非常に苦い、+2：苦い、+1：少し苦味を感じる、0：どちらともいえない、-1：全く苦味を感じない、-2：どちらかというとおいしい

結果を表3に示した。表3より本願発明に係るアニオン性高分子物質を配合した顆粒剤は苦味を顕著に抑制することが明らかである。

【0018】

【表3】

表3

成分	処方 (%)	評価者A	評価者B	評価者C
化合物A	15	+4	+3	+4
マンニトール	85			
化合物A	15	+1	0→+2	+1
アルギン酸ナトリウム	15		注1	
マンニトール	70			
化合物A	15	0	0	0
クロロゲン酸ナトリウム	15			
マンニトール	70			
化合物A	15	0	0	0
κ-カラギーナン	15			
コーンスターチ	30			
マンニトール	40			
化合物A	15	-1	0→+1	0
κ & ι-カラギーナン	15		注1	
コポリビドン	15			
マンニトール	55			
化合物A	15	0	-1	0
κ-カラギーナン	14.5			
κ-カラギーナン (溶媒添加)	0.5			
コーンスターチ	30			
マンニトール	40			
化合物A	14.5	-2	-2	-2
κ-カラギーナン	14.5			
アルギン酸ナトリウム (溶媒添加)	2			
コーンスターチ	30			
マンニトール	32.5			
アエロジル	4			
ストロベリーエッセンス	0.5			
赤色102号	微量			
アスパルテーム	2			

注1：水で服用すると後で苦い

【0019】試験例4

表4に示す処方に従い、塩酸クロロビジン、κ-カラギーナン、コーンスターチ、マンニトール及びヒドロキシプロピルセルロース（表4中、HPC-Lと標記）を十分に混合し、水を加えて造粒して顆粒剤を得た。この顆粒剤0.

5gを被験者二名（表4中、A、Bと標記）が口に含み味を判定した。評価基準は試験例1に準じた。結果を表4に示した。

【0020】

【表4】

表 4

		対照	処方 1	処方 2	処方 3
処 方	チクロピジン	100	100	100	100
	κ -カラギーナン	0	100	200	300
	マンニトール	670	570	470	370
	コーンスターチ	200	200	200	200
	HPC-L	30	30	30	30
	計	1000	1000	1000	1000
結 果	A	苦味	+	±	—
		痺れ	+++	+	±
	B	苦味	+	—	—
		痺れ	+++	±	—

mg/顆粒 1g

【0021】表4より、本願発明は固体状態においても極めて不快なチクロピジンの味を隠蔽できることが明らかである。以上に示した試験例により本願発明の顕著な効果が明らかである。

【0022】

【実施例】 以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれに限定されるわけではない。

【0023】実施例1 塩酸ドネベジル100mg及びサッカリンナトリウム300mg及びボビドン14gを精製水50gに溶解し、別に κ -カラギーナン700mgを精製水50gに加え80℃に加熱して溶解した。冷後、両者を混合し、さらにメチルパラベン300mg及びプロピルパラベン20mgを少量のプロピレングリコールに溶解したものを加えてシロップ剤を製造した。

【0024】実施例2 キシリトール40gを精製水50gに加え、80℃に加熱して溶解した。別に塩酸ドネベジル200mgを精製水50mlに溶解したものに、 κ -カラギーナン0.56g、 λ -カラギーナン1.0g、ローカストビングム0.15g、ジェランガム0.22g、キサンタンガム0.15g、クエン酸三ナトリウム0.19g、乳酸カルシウム0.19g、乳糖0.94g及び粉末還元麦芽糖水飴40gを加え、さらに先に調製したキシリトール含有精製水を加えて90℃で攪拌した。約80℃に放冷後、クエン酸0.6gを混合し、全量が200gになるように精製水を添加し、10gずつ容器に分注し、冷却してゼリー剤を製造した。

【0025】実施例3 (RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7-((z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ハイドロキシイミノアセトアミド)-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシ

レイト塩酸塩15g、 κ -カラギーナン15g、コーンスターチ30g及びマンニトール40gを転動造粒機を用いて混合し、水約20mlを徐々に添加して練合し、32メッシュの篩を通して、乾燥し顆粒剤を製造した。

【0026】実施例4 実施例3で用いた薬物15g、コンドロイチン硫酸ナトリウム15g及びマンニトール70gを転動造粒機を用いて混合し、水約20mlを徐々に添加して練合し、32メッシュの篩を通して、乾燥し顆粒剤を製造した。

実施例5 実施例3で用いた薬物15g、カラギーナン(λ と κ の混合物)15g、コポリビドン15g及びマンニトール55gを転動造粒機を用いて混合し、水約15mlを徐々に添加して練合し、32メッシュの篩を通して、乾燥し顆粒剤を製造した。

【0027】実施例6 実施例3で用いた薬物58g、 κ -カラギーナン58g、コーンスターチ120g、マンニトール130g及びアエロジル16gを混合し、流動層造粒機を用いて水392mlに溶解したアルギン酸ナトリウム8g及び赤色12号微量を噴霧した後、乾燥した。次にストロベリーエッセンス2gを噴霧し乾燥後、アスパルテーム8gを混合して細粒剤を製造した。

実施例7 実施例3で用いた薬物15g、 κ -カラギーナン14.5g、コーンスターチ30g及びマンニトール40gを混合し、流動層造粒機を用いて水25mlに溶解した λ -カラギーナン0.5gを噴霧して細粒剤を製造した。

実施例8 塩酸セフカペン・ヒポキシル10g、 κ -カラギーナン10g、コーンスターチ30g及びマンニトール48g及びアスパルテーム2gを転動造粒機を用いて混合し、水20mlを徐々に添加して練合し、32メッシュ篩を通して顆粒剤を製造した。